

612.12
WID
p ei



**PERBEDAAN KADAR LDL-KOLESTEROL
METODA DIREK DENGAN FORMULA FRIEDEWALD
(PADA PENDERITA DIABETES MELITUS)**

Oleh :

Estiani Widiastuti

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (PPDS-I)
BAGIAN PATOLOGI KLINIK FK UNDIP / RS. Dr. KARIADI
SEMARANG
2003**

**PERBEDAAN KADAR LDL-KOLESTEROL
METODA DIREK DENGAN FORMULA FRIEDEWALD
(PADA PENDERITA DIABETES MELITUS)**

Karya ilmiah akhir

Untuk memenuhi persyaratan

Program Pendidikan Dokter Spesialis-I

Patologi Klinik

Pada

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG

Oleh

Estiani Widiastuti


**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (PPDS-I)
BAGIAN PATOLOGI KLINIK FK UNDIP / RS. Dr. KARIADI
SEMARANG
2003**

Karya ilmiah ini telah disetujui untuk dipertahankan dihadapan

Tim Penguji PPDS-I Patologi Klinik FK UNDIP

Telah disetujui

Pembimbing II



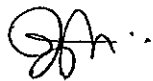
Dr. Sri Latijani Djamil, SpPK (K)
NIP. 140 086 930

Pembimbing I



Dr. Imam Budiwiyono, SpPK
NIP. 131 125 893

Ketua Bagian Patologi Klinik
FK UNDIP



Dr. Purwanto AP, SpPK
NIP. 131 252 963

Ketua PPDS I Patologi Klinik
FK UNDIP



Dr. Lisyani Suromo, SpPK (K)
NIP. 130 354 869

**The difference of LDL-Cholesterol Level
Between Direct Method and Friedewald Formula
(In Diabetes Mellitus Patients)**

Estiani Widiastuti, Imam Budiwiyo, Sri Latijani D

Abstracts

Background : Diabetes mellitus patients often suffered from dislipidemia. LDL-cholesterol is important on management to prevent atherosclerosis. The method used so far is Friedewald formula and recently direct method has been introduced. In the Friedewald formula, other parameters i.e. cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol are needed, because the LDL is calculated from those three parameters. The Friedewald formula can not be used if the triglyceride level is more than 400 mg/dl. By using direct method, the result of LDL-cholesterol can be obtained directly.

Objective : To find if there were differences between the results of measurement of LDL-cholesterol using Friedewald formula and direct method in diabetes mellitus patients.

Material and Method : Seventy subjects were fulfilled the inclusive criteria : diabetes mellitus patients without insulin therapy, 40-65 years old, fasting 12-16 hours, not smoking, not consuming alcohol and drug with interference lipid and not weight loss acutely. Serum was not haemolysis, icteric, lipemic. Subsequently, examination were performed for cholesterol, triglyceride, HDL and LDL-cholesterol levels. In triglyceride levels below 400 mg/dl then examination for LDL-cholesterol levels were performed by Friedewald formula and direct method.

Result : The average LDL cholesterol direct method was 137,30 mg/dl (SD : 26,78 mg/dl) and Friedewald formula was 133,06 mg/dl (SD : 32,12 mg/dl). Using Paired t-test for differential test we obtained $t = 2,480$, $p = 0,016$. There were significant difference in LDL-cholesterol levels between direct method and Friedewald formula in diabetes mellitus patients because $p < 0,05$

Conclusion : The LDL-cholesterol level using direct method was higher significantly than Friedewald formula in diabetes mellitus patients.

Key words : *Diabetes mellitus patients, LDL cholesterol, direct method, Friedewald formula.*

PERBEDAAN KADAR LDL-KOLESTEROL METODA DIREK DENGAN FORMULA FRIEDEWALD (PADA PENDERITA DIABETES MELITUS)

Estiani Widiastuti, Imam Budiwiyo, Sri Latijani Djamil

ABSTRAK

Latar belakang : Penderita diabetes melitus sering mengalami dislipidemia. LDL-kolesterol penting dalam penatalaksanaan untuk mencegah aterosklerosis. Metoda yang selama ini dipakai adalah formula Friedewald dan belum lama ini muncul metoda direk. Formula Friedewald memerlukan parameter kolesterol, trigliserida dan HDL-kolesterol, karena berupa perhitungan ketepatannya tergantung pada ketiga parameter tersebut. Formula Friedewald tidak dapat digunakan pada kadar trigliserida lebih dari 400 mg/dl. Metoda direk dapat mengukur kadar LDL kolesterol secara langsung.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan membuktikan adanya perbedaan kadar LDL-kolesterol metoda direk dengan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus.

Bahan dan metoda : Sebanyak 70 subyek yang memenuhi kriteria inklusi : penderita diabetes melitus yang tidak mendapat terapi insulin, umur 40-65 tahun, puasa 12-16 jam, tidak merokok, tidak mengonsumsi alkohol dan obat-obatan yang mempengaruhi lipid dan tidak mengalami penurunan berat badan yang mencolok. Serum tidak hemolisis, tidak ikterik dan tidak lipemik. Dilakukan pemeriksaan kolesterol, trigliserida dan HDL kolesterol. Kadar trigliserida dibawah 400 mg/dl dilanjutkan dengan pemeriksaan LDL kolesterol formula Friedewald dan metoda direk.

Hasil : Didapatkan rerata kadar LDL kolesterol metoda direk 137,30 mg/dl (SD : 26,78 mg/dl) dan formula Friedewald 133,06 mg/dl (SD : 32,12 mg/dl). Hasil uji beda Paired t-test didapatkan $t = 2,480$, $p = 0,016$. Terdapat perbedaan bermakna kadar LDL kolesterol antara metoda direk dengan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus karena $p < 0,05$.

Kesimpulan : Kadar LDL kolesterol metoda direk lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus.

Kata kunci : *Penderita diabetes melitus, LDL kolesterol, metoda direk, formula Friedewald.*

RIWAYAT HIDUP

Nama : Estiani Widiastuti

Alamat : Bulungcangkring RT 01 RW 08, Jekulo, Kudus

Tempat dan tanggal lahir : Kudus, 18 Pebruari 1969

Agama : Islam

Nama orang tua : Ayah : Baridin Ediwaluyo
: Ibu : Ismariyati (almarhumah)

Status perkawinan : Kawin

Nama suami : Giri Siswanto, SH

Nama anak : 1. Gisti Adiasta
2. Rizma Yudatama

Pangkat / golongan : Penata muda tk I / IIIB

Riwayat pendidikan : 1. Lulus SD Bulung Wetan Kudus, 1981
2. Lulus SMP N Jekulo Kudus, 1984
3. Lulus SMA N 2 Bae Kudus, 1987
4. Lulus FK UNS Surakarta, 1995

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadapan Tuhan Yang Maha Esa, karena perkenan dan kuasaNya kami dapat menyelesaikan tulisan ini sebagai karya akhir dalam rangka menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran UNDIP, RS Dr. Kariadi.

Sehubungan dengan selesainya karya akhir ini, perkenankanlah kami dengan tulus hati menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **Dr. Imam Budiwiyono, SpPK** selaku pembimbing, sekaligus guru kami yang dengan gigih telah memberikan bimbingan, pengarahan, semangat dan dorongan dengan bijaksana dan penuh kesabaran demi tercapainya cita-cita kami. **Dr. Sri Latijani Djamil, SpPK (K)** selaku pembimbing, Kepala Instalasi Patologi Klinik dan guru kami yang dengan sabar dan bijaksana telah meluangkan waktu untuk membimbing, mendorong dan mengarahkan serta memberi kesempatan dan fasilitas belajar demi terselesainya program pendidikan ini. Disamping itu rasa terima kasih yang dalam kami sampaikan juga kepada yang terhormat :

1. **Dr. Lisyani Suromo, SpPK (K)** selaku Ketua PPDS I Patologi Klinik yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, semangat dan dorongan dengan bijaksana selama kami menempuh pendidikan ini.
2. **Dr. Purwanto AP, SpPK** selaku Kepala Bagian Patologi Klinik yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, semangat dan dorongan dengan bijaksana selama kami menempuh pendidikan ini.

3. **Staf Pengajar Patologi Klinik FK UNDIP**, tidak lupa pula **Dr. AP Pradana, SpPK (K)** dan **Dr. Sabardiman, SpPK (K)** yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini
4. **Prof. Dr. Kabulrachman, SpK (K)** Dekan FK UNDIP atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
5. **Dr. H Gatot Suharto, Mkes.MMR** Direktur RS Dr. Kariadi atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
6. Segenap **Tim Penguji PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP** yang telah memberi kesempatan bagi kami untuk mempertahankan karya akhir ini.
7. Seluruh **Staf Instalasi Patologi Klinik** yang telah banyak membantu, membimbing dan bekerja sama selama kami menempuh program pendidikan ini.
8. Semua **teman-teman sejawat Residen Patologi Klinik FK UNDIP** yang juga banyak membantu dan bekerja sama dengan baik selama mengikuti PPDS I ini.
9. **Penderita Diabetes Melitus** yang dengan sukarela dan ikhlas ikut berpartisipasi dalam menyelesaikan karya akhir ini.
10. **Suami** tercinta dan **anak-anak** kami (Gisti dan Rizma) yang banyak berkorban, yang dengan penuh kasih dan tulus mendampingi kami dalam menyelesaikan pendidikan ini.
11. **Orang Tua** dan **Mertua** yang selalu mendoakan, membantu dan memberikan semangat kepada kami.

12. **Semua pihak** yang telah membantu, memberikan kesempatan, serta mendoakan kami.

Akhirnya kami menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangannya, oleh karena itu sumbang saran dan kritik dari para guru serta pembaca lainnya akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan di masa mendatang. Tidak lupa kami mohon maaf yang sebesar-besarnya apabila selama menempuh pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada hal-hal yang kurang berkenan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan berkat dan rahmatNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Juli 2003

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PERSETUJUAN | ii |
| ABSTRACT | iii |
| ABSTRAK | iv |
| RIWAYAT HIDUP | v |
| KATA PENGANTAR | vi |
| DAFTAR ISI | ix |
| DAFTAR TABEL | xii |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiv |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar Belakang Penelitian | 1 |
| 1.2. Perumusan Masalah | 3 |
| 1.3. Tujuan Penelitian | 4 |
| 1.3.1. Tujuan umum | 4 |
| 1.3.2. Tujuan khusus | 4 |
| 1.4. Manfaat Penelitian | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1. Lipid | 5 |
| 2.1.1. Jenis lipid | 6 |
| 2.1.2. Apolipoprotein dan Lipoprotein | 7 |
| 2.1.3. LDL kolesterol | 11 |
| 2.1.4. Metabolisme Lipoprotein | 12 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2. Diabetes Melitus | 14 |
| 2.3. Patogenesis dislipidemia dan aterosklerosis pada diabetes melitus | 15 |
| 2.3.1. Patogenesis dislipidemia pada diabetes melitus | 15 |
| 2.3.2. Patogenesis aterosklerosis pada diabetes melitus | 18 |
| 2.4. Pemeriksaan LDL kolesterol | 20 |
| 2.5. Kerangka Teori | 25 |
| 2.6. Kerangka Konsep | 25 |
| 2.7. Variabel dan Definisi Operasional | 25 |
| 2.8. Pernyataan Hipotesis | 26 |
| BAB III METODA PENELITIAN | 27 |
| 3.1. Rancangan Penelitian | 27 |
| 3.2. Ruang Lingkup Penelitian | 27 |
| 3.2.1. Lingkup bidang ilmu | 27 |
| 3.2.2. Lingkup wilayah | 27 |
| 3.2.3. Lingkup waktu | 27 |
| 3.3. Populasi dan Sampel | 27 |
| 3.4. Kriteria Inklusi | 28 |
| 3.5. Besar Sampel | 28 |
| 3.6. Bahan dan Alat | 29 |
| 3.6.1. Bahan | 29 |
| 3.6.2. Alat | 29 |
| 3.7. Strategi Penelitian | 30 |

| | |
|--|----|
| 3.8. Metoda dan Cara Kerja Pemeriksaan | 30 |
| 3.8.1. Kolesterol | 30 |
| 3.8.2. Trigliserid | 31 |
| 3.8.3. HDL-kolesterol | 31 |
| 3.8.4. LDL-kolesterol | 32 |
| 3.8.5. Metoda Perhitungan Friedewald | 33 |
| 3.9. Analisis Data | 33 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 34 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | 38 |
| 5.1. Kesimpulan | 38 |
| 5.2. Saran | 38 |
| BAB VI RINGKASAN | 39 |
| DAFTAR PUSTAKA | 41 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 1. Apolipoprotein, Fungsi, Berat Molekul dan Tempat Sintesis | 8 |
| Tabel 2. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM | 15 |
| Tabel 3. Hasil pemeriksaan trigliserida dan kolesterol pada penderita diabetes melitus | 34 |
| Tabel 4. Hasil pemeriksaan LDL kolesterol metoda direk dan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus dengan kadar trigliserida di bawah 400 mg/dl | 35 |
| Tabel 5. Hasil pemeriksaan LDL kolesterol metoda direk dan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus dengan kadar trigliserida 200-400 mg/dl | 35 |
| Tabel 6. Hasil pemeriksaan LDL kolesterol metoda Direk dan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus dengan kadar trigliserida di bawah 200 mg/dl | 36 |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|-----------|--|----|
| Gambar 1. | Skema Diagram Molekul Lipoprotein | 7 |
| Gambar 2. | Struktur LDL | 11 |
| Gambar 3. | Metabolisme lipoprotein | 13 |
| Gambar 4. | Mekanisme Lipoprotein kaya trigliserida dan hiperkolesterolemia pada diabetes melitus | 17 |
| Gambar 5. | Mekanisme Aterosklerosis | 19 |

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Hasil Pemeriksaan Kolesterol, Trigliserida, HDL Kolesterol,
LDL Metoda Direk dan LDL Formula Friedewald
- Lampiran 2. Analisis Statistik
- Lampiran 3. Informed Consent
- Lampiran 4. Kuesioner

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Dislipidemia sering dijumpai pada penderita diabetes melitus. Asdie dan Kusumo (1985) melaporkan 55 kasus diabetes melitus yang ditelitinya, hiperkolesterolemia dijumpai pada 21,83 %, hipertrigliseridemia pada 34,54 %, sedang kombinasi keduanya pada 18,8 % penderita. Tjokroprawiro & Tandra (1986) meneliti 155 kasus diabetes melitus dengan angiopati diabetik, dan mendapatkan hiperkolesterolemia pada 69,35 % dan hipertrigliseridemia 62,34 %. Tjokroprawiro (1989) melaporkan 200 penderita diabetes melitus yang disertai hiperlipidemia dengan rincian hiperlipidemia tipe II A 22 %, tipe II B 51 % dan tipe IV pada 27 % penderita.⁽¹⁾ Hal ini menunjukkan pada diabetes melitus terjadi peningkatan kadar lipid yaitu kolesterol dan trigliserida dan peningkatan lipoprotein yaitu VLDL dan LDL.

Data dari *National Health and Nutrition Survey* menunjukkan peningkatan kadar LDL-kolesterol lebih sering dijumpai pada penderita diabetes melitus daripada non diabetes melitus.⁽²⁾

Dislipidemia pada penderita diabetes melitus lebih toksik terhadap endotel dibandingkan dengan bukan penderita diabetes melitus. Hal ini menyebabkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer lebih banyak dijumpai pada penderita diabetes melitus.

UPT-PUSTAKA-INDONESIA

Usaha yang terpadu terhadap hiperglikemi dan dislipidemia diperlukan untuk mencegah timbulnya komplikasi pada penderita diabetes melitus.^(3,4,5)

LDL-kolesterol merupakan parameter yang penting dalam penatalaksanaan dislipidemia karena dipandang subklas fenotip LDL yaitu *small dense LDL* merupakan parameter utama terbentuknya aterosklerosis^(6,7,8). Pengendalian kadar LDL-kolesterol diharapkan dapat menghambat komplikasi diabetes melitus.^(9,10)

Metode pemeriksaan LDL-kolesterol yang selama ini banyak dipakai adalah metode tidak langsung berdasarkan formula Friedewald, dan belum lama ini digunakan metode langsung.

Widijanti A, Koeswardani R dan Hartojo (2001) dalam penelitiannya terhadap 230 sampel mendapatkan kadar LDL-kolesterol metoda langsung dengan formula Friedewald berbeda bermakna ($p = 0.001$). Metoda langsung memberikan hasil yang lebih rendah dibandingkan dengan formula Friedewald.⁽¹¹⁾ Suzana I, Mariana S (2001) dalam penelitiannya terhadap 45 sampel mendapatkan kadar LDL kolesterol metoda langsung dengan formula Friedewald mempunyai korelasi yang baik ($r = 0,94$).⁽¹²⁾ Estiani W, Tjahjati DM, Imam BW (2001) meneliti perbedaan kadar LDL kolesterol formula Friedewald dengan metoda langsung pada 30 sampel dan mendapatkan hasil perbedaan yang bermakna pada kedua metoda ($p = 0,035$). Formula Friedewald memberikan hasil yang lebih rendah dibandingkan metoda langsung.⁽¹³⁾

Formula Friedewald memerlukan parameter lain yaitu kolesterol, trigliserida dan HDL-kolesterol. Karena berupa suatu perhitungan ketepatannya

sangat tergantung pada pemeriksaan ketiga parameter tersebut. Kadar LDL-kolesterol tidak dapat diukur pada kadar trigliserida lebih dari 400 mg/dl. Selain itu unsur lipid yang lain juga dapat mengganggu hasil LDL kolesterol yang sesungguhnya.^(11,14,15) Formula ini masih banyak dipakai karena bila klinisi meminta kolesterol, trigliserida, dan HDL-kolesterol maka kadar LDL-kolesterol cukup didapat dengan rumus Friedewald.

Metoda direk dapat langsung mengukur kadar LDL kolesterol, tanpa perlu memeriksa kolesterol, trigliserida dan HDL kolesterol. Hal ini menguntungkan pada permintaan LDL-kolesterol secara tunggal.⁽¹⁴⁾

Pentingnya pemeriksaan LDL kolesterol dalam penatalaksanaan diabetes melitus untuk mencegah komplikasi aterosklerosis dan adanya penelitian terdahulu terhadap kedua metoda pemeriksaan yang memberikan hasil berbeda membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2. Perumusan Masalah

Dari latar belakang yang ada, maka masalah yang akan dikaji pada penelitian ini adalah apakah ada perbedaan kadar LDL-kolesterol metoda direk dengan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar LDL-kolesterol metoda direk dengan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mendiskripsikan kadar LDL-kolesterol metoda direk pada penderita diabetes melitus.

1.3.2.2. Mendiskripsikan kadar LDL kolesterol formula Friedewald pada penderita diabetes melitus.

1.3.2.3. Mengetahui perbedaan kadar LDL kolesterol metoda direk dengan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus.

1.4. Manfaat Penelitian

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan informasi :

1.4.1. Bagi penanggung jawab laboratorium, untuk mempertimbangkan metoda pemeriksaan LDL-kolesterol yang akan dipakai.

1.4.2. Bagi klinisi, mendapatkan informasi mengenai perbedaan kadar LDL-kolesterol metoda direk dengan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus, yang selanjutnya akan membantu penatalaksanaan penderita diabetes melitus.

1.4.3. Bagi peneliti lain, untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Lipid

Lipid adalah senyawa yang berisi karbon dan hidrogen. Beberapa jenis lipid juga mengandung fosfor dan nitrogen. Lipid tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik. Golongan yang penting adalah lemak netral, lemak majemuk dan sterol. Lemak netral sebagian besar mengandung tiga asam lemak dan disebut trigliserida. Lipid majemuk adalah fosfolipid dan glikolipid. Sedangkan jenis sterol yang sangat bermakna adalah kolesterol.⁽¹⁶⁾

Lipid merupakan suatu komponen penting, yang berfungsi sebagai sumber cadangan energi dan sebagai bahan penyekat dalam jaringan subkutan dan di sekitar organ-organ tertentu.. Dalam keadaan normal fosfolipid bersama-sama dengan kolesterol terdapat dalam membran sel untuk mempertahankan keadaan hidrofobik dari sel agar fungsi dan struktur sel tetap normal.

Sifat lipid tidak larut dalam air, sehingga untuk beredar dalam tubuh diperlukan suatu sistem transpor yang memungkinkan lipid tersebut larut dalam plasma. Lipid membentuk suatu kompleks makromolekul bersama dengan protein khusus yang disebut apolipoprotein. Kompleks yang terbentuk disebut lipoprotein. Terdapat lima kelas utama lipoprotein yaitu kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL) dan *high density lipoprotein* (HDL).^(17,18,19) Kilomikron, VLDL dan IDL merupakan partikel yang kaya akan trigliserida. Kilomikron hanya ada beberapa jam sesudah makan. IDL adalah lipoprotein antara yang

terbentuk pada saat konversi VLDL menjadi LDL. Lipoprotein ini hanya terdapat untuk sementara dan tidak dapat dideteksi pada plasma normal.⁽²⁰⁾

2.1.1. Jenis lipid

Lipid yang penting di dalam tubuh, bagaimana mereka diangkut dan dimetabolisme dijelaskan sebagai berikut :^(7,21)

a. Trigliserida

Trigliserida merupakan simpanan lipid yang utama pada manusia dan merupakan sekitar 95 % jaringan lemak tubuh. Di dalam plasma, trigliserida terdapat dalam berbagai konsentrasi di berbagai fraksi lipoprotein. Secara umum dapat dikatakan bahwa semakin tinggi konsentrasi trigliserida maka semakin rendah kepadatan (densitas) dari lipoprotein. Pembawa utama trigliserida dalam plasma adalah kilomikron dan VLDL.

b. Kolesterol

Kolesterol adalah alkohol steroid yang strukturnya mempunyai inti siklopentanoperhidrofenantren. Dalam tubuh manusia, sterol ini merupakan kunci yang memperantarai berbagai biosintesis sterol antara lain asam empedu, hormon adrenokortikal, androgen dan estrogen. Dalam tubuh manusia kolesterol terdapat dalam bentuk bebas (tidak teresterifikasi) dan dalam bentuk kolesterol ester (teresterifikasi). Dalam keadaan normal sekitar dua pertiga kolesterol total plasma terdapat dalam bentuk ester. Sekitar 60 – 75 % kolesterol diangkut oleh LDL dan dalam jumlah lebih sedikit tetapi sangat bermakna (15 – 25 %) diangkut oleh HDL.

c. Fosfolipid

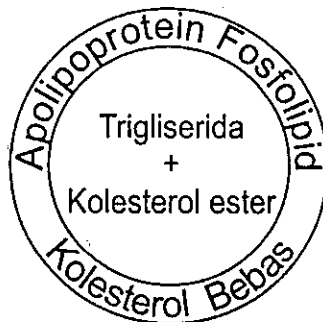
Kompleks lipid ini berasal dari asam fosfotidal. Dalam plasma fosfolipid yang utama adalah sfingomielin, fosfatidil kolin atau lesitin, fosfatidil etanolamin dan fosfatidil serin. Berbagai konsentrasi fosfolipid terdapat dalam berbagai fraksi lipoprotein yang terbanyak terdapat dalam HDL sekitar 30 % dan pada LDL sekitar 20 – 25 %.

d. Asam lemak tak teresterifikasi (NEFA = *Non esterified fatty acid*)

NEFA merupakan bagian kecil asam lemak plasma yang tak teresterifikasi oleh gliserol sehingga sering disebut juga sebagai asam lemak bebas (FFA : *free fatty acid*). Dalam tubuh diangkut dalam kompleks albumin.

2.1.2. Apolipoprotein dan Lipoprotein

Lipoprotein merupakan partikel yang terdiri dari molekul lipid serta protein, berbentuk sferis dan dibedakan menjadi bagian inti dan permukaan. Bagian inti dibentuk oleh kolesterol ester, yaitu ikatan kolesterol dengan asam lemak rantai panjang dan trigliserida. Pada bagian permukaan dibentuk oleh fosfolipid, kolesterol bebas dan Apolipoprotein. Dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1 : Skema Diagram Molekul Lipoprotein

Dikutip dari : Stein EA, Myers YL, 1996.⁽¹⁸⁾

Apolipoprotein berperan dalam biogenesis, transportasi dan metabolisme lipoprotein plasma. Fungsi khusus Apolipoprotein ialah sebagai "ligand" untuk mengikat reseptor, mengaktifkan enzim, menghambat enzim atau memindahkan kolesterol ester. Secara garis besar apolipoprotein mengarahkan lipoprotein ke tempat metabolismenya, dengan cara mengikatkan lipoprotein pada enzim khusus dan mengangkut protein pada membran sel.⁽²²⁾ Jenis, berat molekul, fungsi dan dimana apolipoprotein disintesis dijelaskan dalam tabel 1.

Tabel 1. Apolipoprotein, Fungsi, Berat Molekul dan Tempat Sintesis

| Apolipo protein | Fungsi | BM | Tempat Sintesis |
|-----------------|-----------------------------------|--------------|-------------------|
| A-I | Aktivasi LCAT | 28.300 | Liver, intestinum |
| A-II | Mencegah LCAT; transport lipid | 17.000 | Liver, intestinum |
| A-IV | Transport trigliserida kilomikron | | Intestinum |
| B-100 | Transport dan clearance lipid | 8000-275.000 | Liver |
| B-48 | Transport kilomikron | | Intestinum |
| C-I | ? aktivasi LCAT | 6331 | Liver |
| C-II | Aktivasi lipase lipoprotein | 8837 | Liver |
| C-III | ? menghambat lipase lipoprotein | 8764 | Liver |
| D | ? aktivasi LCAT; transfer lipid | 22.100 | ? |
| E-II | ? | 38.000 | Liver |
| E-III | Clearance IDL | 38.000 | Liver |
| E-IV | Clearance IDL | 39.500 | Liver |

Dikutip dari : Stein EA, Myers YL, 1996.⁽¹⁸⁾

Lipoprotein mengandung bahan yang penting untuk energi, bahan baku membran sel, bahan baku hormon steroid, sehingga perlu disampaikan pada organ atau jaringan yang membutuhkan. Disamping menyalurkan bahan-bahan di atas, ternyata juga berperan dalam pengambilan bahan yang

berlebihan dari perifer, sehingga tidak terjadi penumpukan yang dapat berakibat mudah terjadinya aterosklerosis.⁽²²⁾

Karakteristik fisik lipoprotein memungkinkan mereka dibedakan menjadi beberapa jenis yang dipakai sebagai dasar klasifikasi hiperlipoproteinemia. Dengan alat ultrasentrifus, berdasarkan densitas masing-masing, lipoprotein dibedakan menjadi^(18,23) :

a. Kilomikron

Kilomikron merupakan partikel lipoprotein terbesar berdiameter antara 800 Å sampai 100.000 Å mempunyai densitas < 0,95 g/ml. Kilomikron mengandung sejenis Apolipoprotein B (B-48) yang diproduksi oleh mukosa intestinum.

Kilomikron mengandung 2 % protein dan 98 % lemak (84 % trigliserida, 7 % kolesterol dan 7 % fosfolipid). Kilomikron diserap melalui usus kemudian masuk ke dalam saluran limfe. Pada saat mencapai darah, kilomikron berinteraksi dengan lipoprotein lipase yang terdapat pada permukaan endotel kapiler, jaringan lemak dan otot. Akibat interaksi ini trigliserida dapat dilepaskan dari kilomikron untuk kemudian ditimbun dalam jaringan. Sisa dari interaksi ini disebut kilomikron-remnan.

b. VLDL (pre β -lipoprotein)

VLDL merupakan alat angkut utama trigliserida endogen dengan densitas 0,95 – 1,006 g/ml. VLDL disintesis di hepar dan mengandung 8 % protein dan 90 % lemak (50 % trigliserida, 20 % kolesterol, 9 % fosfolipid) dan 2 % lemak bebas. Partikel VLDL terutama berisi Apo B-

100 dan sedikit Apo C polipeptida dan Apo E. VLDL mengalami nasib yang sama seperti kilomikron, yaitu kandungan trigliseridanya dilepaskan oleh lipoprotein lipase. Sisanya VLDL-remnant akan berinteraksi dengan HDL menjadi IDL dan LDL. Selanjutnya mereka diangkut ke hepar untuk ditangkap oleh reseptor khusus. LDL akan terikat dengan Apo B dan Apo C. IDL sendiri akhirnya akan diubah menjadi LDL yang kaya akan kolesterol.

c. IDL (*Intermediate density lipoprotein*)

IDL mempunyai densitas 1,006 – 1,019 g/ml. Hanya ditemukan dalam konsentrasi yang sangat rendah pada individu yang sehat. IDL merupakan hasil dari metabolisme VLDL.

d. LDL (β -Lipoprotein)

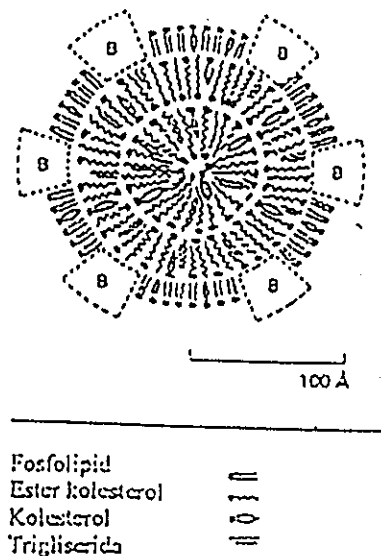
LDL mempunyai densitas 1,019 – 1,063 g/ml. LDL mengandung 21 % protein dan 78 % lemak (11 % trigliserida, 45 % kolesterol, 22 % fosfolipid dan 1 % lemak bebas). LDL dibentuk dari VLDL dan IDL.⁽²⁴⁾

e. HDL (α -Lipoprotein)

HDL adalah lipoprotein yang terberat, sedang ukurannya yang terkecil, dan mempunyai densitas 1,063 – 1,21 g/ml. HDL mengandung 50% protein, 30% fosfolipid dan 20% kolesterol. HDL terikat pada Apo A-I, A-II, C dan Apo E. Kolesterol yang terikat didalam HDL disebut kolesterol alfa (HDL-kolesterol) yang bersifat anti-aterogenik atau faktor protektif aterosklerosis.⁽²⁵⁾

2.1.3. LDL kolesterol

Partikel LDL mempunyai inti hidrofobik yang terdiri dari ester kolesterol (35 – 40 %) dengan sedikit trigliserid (8 – 12 %). Lapisan permukaan terdiri dari fosfolipid (20 – 25 %), kolesterol bebas (5 – 10 %) dan Apolipoprotein B (20 – 24 %). Partikel LDL-kolesterol dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Struktural LDL

Dikutip dari : Ariantini R, 2000.⁽²⁰⁾

LDL merupakan alat angkut utama kolesterol dari hepar ke jaringan extrahepatik yang mempunyai afinitas tinggi karena mempunyai reseptor LDL.⁽²¹⁾

Partikel LDL mempunyai ukuran, densitas dan komponen kimia yang heterogen. Dikenal 2 macam LDL-kolesterol yaitu LDL 1 dengan komposisi protein berupa Apo B 11 % dan Lipid 89 % yang terdiri dari trigliserida 29 %, fosfolipid 26 %, kolesterol ester 34 %, kolesterol bebas 9 % dan asam lemak bebas 1 %. LDL 2 dengan komposisi protein berupa Apo B 21 % dan

Lipid 79 % yang terdiri dari trigliserida 13 %, fosfolipid 28 %, kolesterol ester 48 % kolesterol bebas 10 % dan asam lemak bebas 1 %.⁽²⁶⁾

Austin dkk (1987) membagi fenotip LDL menjadi dua yaitu fenotip A dan B. Fenotip A mengandung ukuran partikel yang lebih besar sedangkan fenotip B lebih ditandai dengan dominasi *small dense LDL*.⁽²⁴⁾ *Small dense LDL* lebih berperan pada aterosklerosis oleh karena lebih mudah teroksidasi oleh radikal bebas dan afinitasnya terhadap proteoglikan dari dinding arteri lebih besar.⁽²⁷⁾ *Small dense LDL* banyak dijumpai pada penderita diabetes melitus.^(28,29)

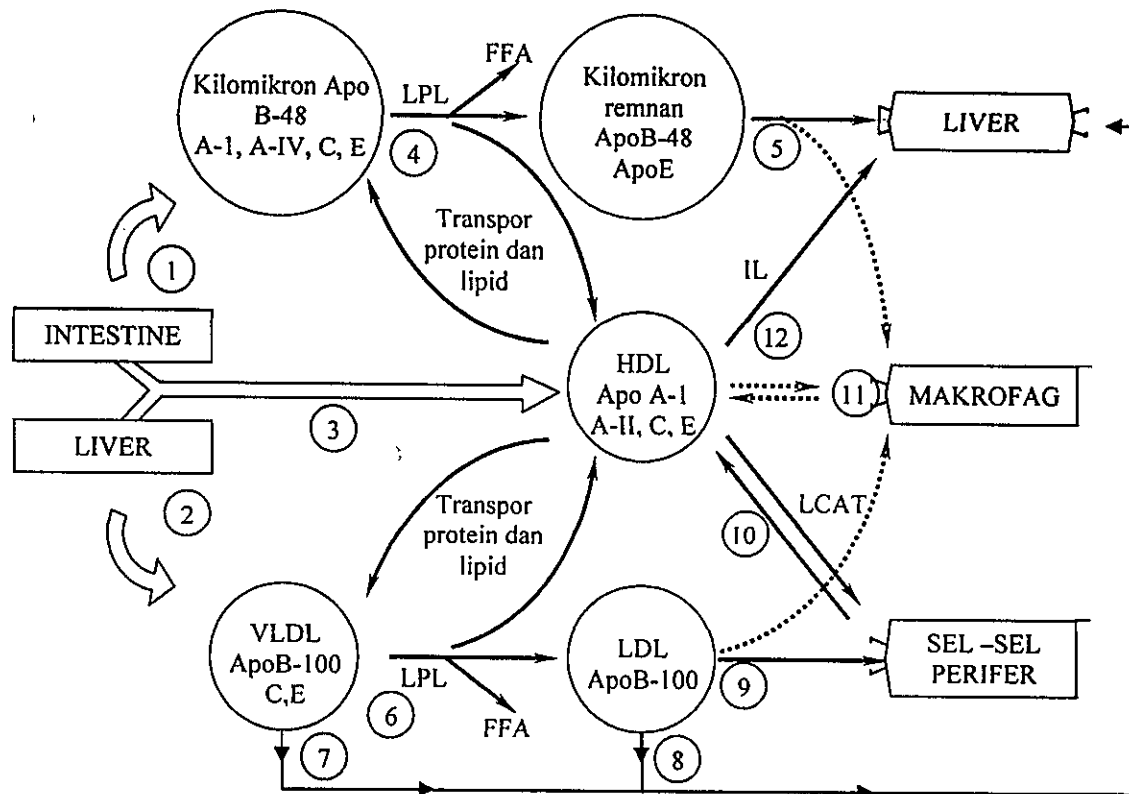
Penurunan ukuran partikel dan penurunan rasio lipid/protein akan meningkatkan densitas. Partikel LDL yang lebih kecil menjadi lebih padat karena mengandung jumlah lipid yang lebih sedikit.⁽²⁰⁾

2.1.4. Metabolisme Lipoprotein

Metabolisme lipoprotein dapat dilihat pada gambar 3. Lemak yang masuk bersama makanan akan dikemas dan diangkut oleh kilomikron (langkah 1) suatu makromolekul yang kaya akan trigliserida. Dalam plasma kilomikron akan mengalami lipolisis oleh lipoprotein lipase dengan bantuan kofaktor Apo C-II (langkah 4) menjadi remnan kilomikron dan mengambil Apo E dan kolesterol dari HDL. Remnan ini akan ditangkap dengan cepat oleh hepar melalui reseptor Apo E (langkah 5).

Hepar mensintesa VLDL (langkah 2) suatu lipoprotein yang paling banyak mengangkut trigliserida pada waktu puasa (trigliserida endogen). Dalam plasma VLDL ini akan mengalami lipolisis menjadi LDL (langkah 6)

atau dikatabolisir dalam plasma (langkah 7). Selanjutnya LDL yang banyak mengangkut kolesterol akan mengalami katabolisme dalam hati dan jaringan perifer melalui reseptor LDL (langkah 8 dan 9).



Gambar 3. Metabolisme lipoprotein

Dikutip dari : Suhadi BFX, 1994⁽²¹⁾

Apo B-100 adalah protein utama yang didapatkan dalam LDL dan didapatkan pula di VLDL. Dalam jumlah banyak LDL didepositokan dalam dinding arteri, mengalami modifikasi, ditangkap oleh makrofag dan menyebabkan aterosklerosis (langkah 11). HDL disintesis oleh hepar dan usus halus (langkah 3). HDL mengambil lipid (fosfolipid dan trigliserida) dan protein (Apo A-I, Apo E, Apo C) dari lipoprotein kaya trigliserida (kilomikron dan VLDL) pada waktu mengalami lipolisis (langkah 4 dan 6).

Komponen protein utama dari HDL adalah Apo A-I. HDL mengambil kolesterol dari jaringan (langkah 10) dan diangkut ke hepar (langkah 12) atau memindahkannya (transfer) ke lipoprotein lain seperti remnan kilomikron atau VLDL yang kemudian ditangkap oleh hepar. Dalam hepar, kolesterol ini diekskresi ke dalam empedu, diubah menjadi asam empedu atau digunakan dalam pembentukan lipoprotein. Penurunan kolesterol HDL dapat meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis.

2.2. Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah yang melebihi nilai normal. Apabila dibiarkan tak terkendali, penyakit ini menimbulkan penyulit yang dapat berakibat fatal, termasuk penyakit jantung, ginjal, kebutaan dan amputasi.⁽³⁰⁾

Prevalensi diabetes melitus di USA 2 % dan diabetes melitus tipe 2 lebih banyak tujuh sampai delapan kali dibandingkan diabetes melitus tipe 1.⁽³¹⁾ Di Indonesia didapatkan prevalensi diabetes melitus 1,5 – 2,3 % dan sebagian besar adalah diabetes melitus tipe 2.⁽³⁰⁾

Diagnosis klinis dengan gejala : poliuri, polidipsi, polifagi, lemah, penurunan berat badan, kesemutan, gatal, mata kabur, impotensi pada pria dan pruritus vulva pada wanita. Jika keluhan khas pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl atau puasa ≥ 126 mg/dl sudah cukup untuk menegaskan diagnosis. Untuk yang tanpa keluhan khas perlu pemeriksaan sekali lagi dengan angka abnormal.

Kriteria diagnostik DM :

1. Kadar glukosa darah sewaktu (plasma vena) ≥ 200 mg/dl, atau
2. Kadar glukosa darah puasa (plasma vena) ≥ 126 mg/dl, atau
3. Kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dl pada 2 jam sesudah beban glukosa 75 gr pada TTGO.

Untuk diagnosis DM, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma vena.⁽³⁰⁾

Tabel 2 : Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM

| | Bukan DM | Belum pasti DM | DM |
|-----------------------------|----------|----------------|------------|
| Kadar glukosa darah sewaktu | | | |
| Plasma vena | < 110 | 110 – 199 | ≥ 200 |
| Darah kapiler | < 90 | 90 – 199 | ≥ 200 |
| Kadar glukosa darah puasa | | | |
| Plasma vena | < 110 | 110 – 125 | ≥ 126 |
| Darah kapiler | < 90 | 90 – 109 | ≥ 110 |

Dikutip dari : Perkeni 2002.⁽³⁰⁾

2.3. Patogenesis dislipidemia dan aterosklerosis pada diabetes melitus

2.3.1. Patogenesis dislipidemia pada diabetes melitus

Dislipidemia adalah satu kelainan dimana terjadi peningkatan kadar satu atau lebih lipid atau lipoprotein plasma. Dapat juga disebabkan karena rendahnya kadar lipid atau lipoprotein tertentu. Kelainan fraksi lipid yang sering terjadi adalah kenaikan kadar kolesterol total, kadar trigliserida dan kadar LDL-kolesterol serta penurunan kadar HDL-kolesterol.^(21,,32,33)

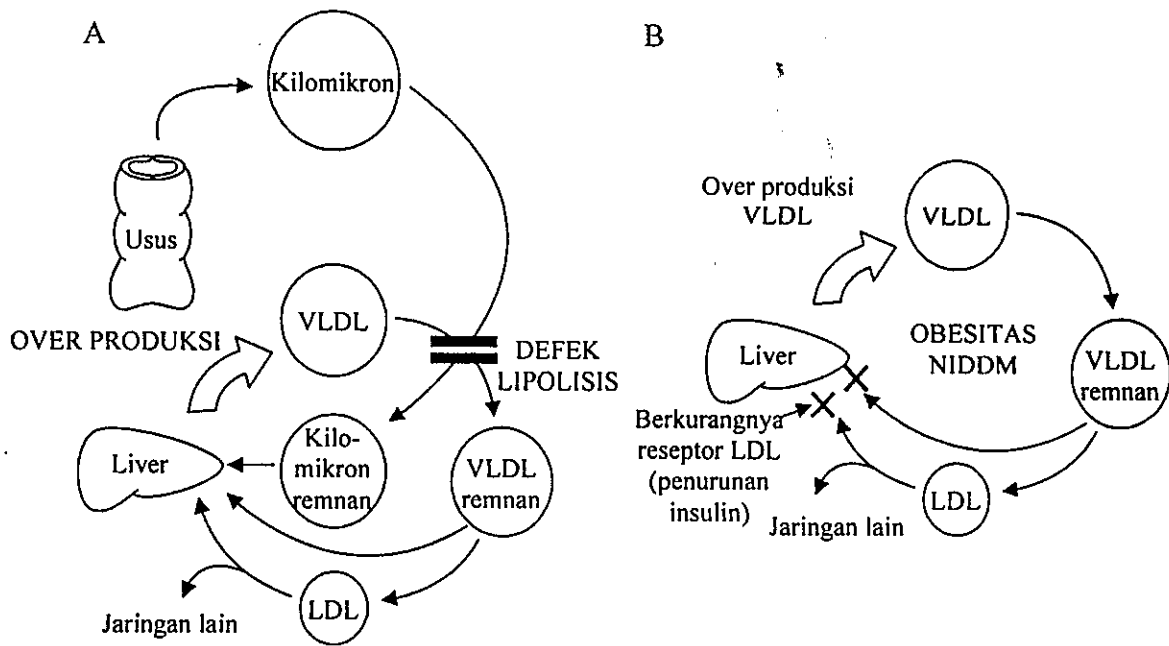
Diabetes melitus tipe 1 dicirikan oleh kerusakan sel beta pankreas. Defisiensi insulin akan menghambat kerja lipoprotein lipase sehingga

katabolisme VLDL dan kilomikron berkurang akibatnya trigliserida dan kolesterol naik dan LDL berubah menjadi lebih padat dan kecil. Pada diabetes melitus tipe 2 kelainan pokok terjadi pada resistensi insulin perifer. Manifestasi dislipidemianya ialah meningkatnya kilomikron, VLDL, trigliserida, LDL dan menurunnya HDL kolesterol. Makin resisten insulin, makin meningkat sintesis trigliserida dan VLDL di hati. Enzim yang berperan yaitu lipoprotein lipase, hepatic trigliserida lipase, lipoprotein transfer protein dan *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT) ⁽³⁴⁾

Gangguan metabolisme lipoprotein yang kaya trigliserida dan hiperkolesterolemia pada diabetes melitus dapat dilihat pada gambar 3. Lipoprotein kaya trigliserida berasal dari dua sumber yaitu usus dan hepar. Usus mensekresi kilomikron sesudah mencerna makanan kaya lemak. Dalam sirkulasi, trigliserida dari kilomikron dihidrolisa oleh lipoprotein lipase, yang memecah lipoprotein ini menjadi kilomikron remnant. Kilomikron akan menuju ke hepar. Hepar akan mensekresi VLDL yang kemudian mengalami lipolisis oleh lipoprotein lipase menjadi VLDL remnant. VLDL remnant sebagian menuju hepar dan sebagian lagi dikonversi menjadi LDL. LDL sebagian besar ke hepar dan sebagian ke jaringan lain. Sebagian besar LDL dan VLDL remnant dibersihkan dari sirkulasi oleh reseptor LDL (Apo B/E). Pada diabetes melitus terjadi dua abnormalitas metabolisme trigliserida yaitu over produksi VLDL dan lipolisis yang tidak efektif oleh lipoprotein lipase. Keduanya menyebabkan hipertrigliseridemia (gambar 4A).

Terjadinya hiperkolesterolemia karena over produksi VLDL yang dapat meningkatkan produksi IDL dan LDL, dan berkurangnya aktivitas reseptor

LDL. Over produksi VLDL dapat karena obesitas dan NIDDM. Berkurangnya reseptor LDL adalah konsekuensi dari penurunan aktivitas insulin menjadi defisiensi insulin atau resistensi insulin. Hal ini menyebabkan penurunan klirens LDL dan VLDL remnant, dan menyebabkan peningkatan konsentrasi LDL (gambar 4B).⁽³⁵⁾



Gambar 4. Mekanisme Lipoprotein kaya trigliserida dan hiperkolesterolemia pada diabetes melitus.

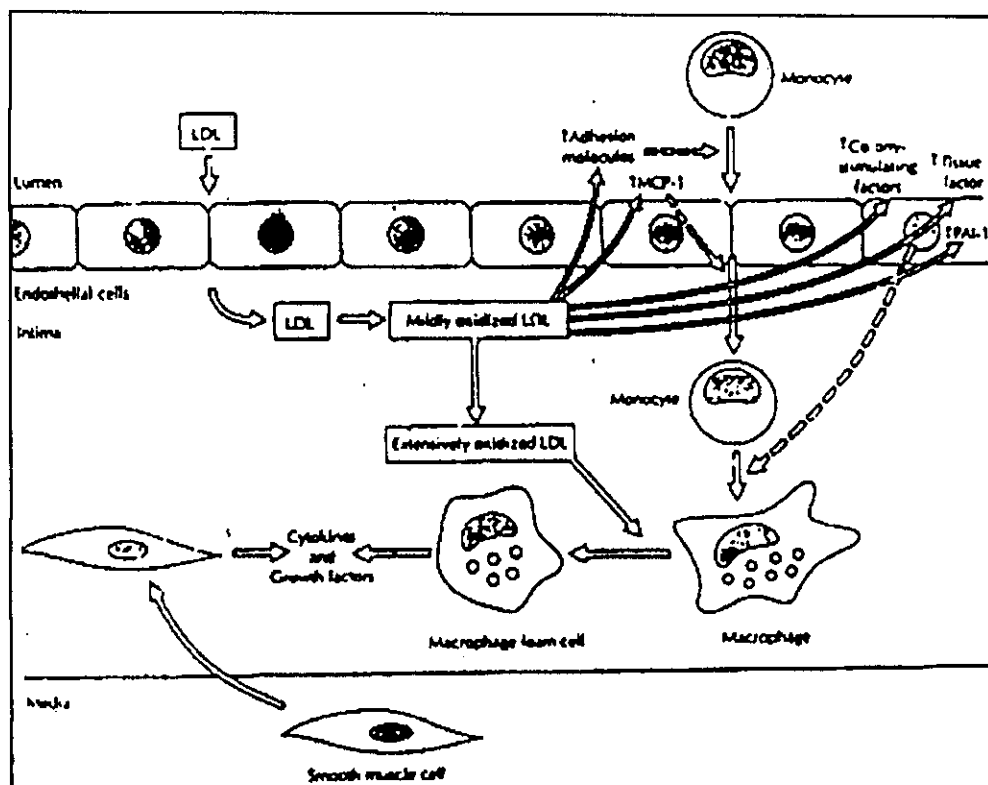
Dikutip dari : Foster DW, Wilson JD. 1992.⁽³⁵⁾

Perubahan lemak (lipid) darah pada penderita diabetes melitus yang paling sering adalah peninggian kadar trigliserida dan penurunan kadar HDL-kolesterol.^(35,36,37)

2.3.2. Patogenesis aterosklerosis pada diabetes melitus

Aterosklerosis dimulai dengan disfungsi endotel pembuluh darah. Salah satu faktor penyebabnya adalah kolesterol-LDL (khususnya *small-dense* LDL). *Small-dense* LDL bersifat paling aterogenik dan lebih mudah menembus dinding endotel pembuluh darah dibanding lipoprotein lain yang lebih besar. Salah satu akibat dari disfungsi endotel adalah peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah. Hal ini akan mengakibatkan influks dan akumulasi lipoprotein plasma dalam intima. Kolesterol-LDL dalam intima dapat mengalami oksidasi atau modifikasi minimal yang mengakibatkan disfungsi endotel dan mengakibatkan rangsangan endotel untuk mengeluarkan molekul penarik monosit (*monocyte-chemotatic protein-1* / MCP-1), *macrophag-colony stimulating factor* (M-CSF), *intercelluler adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *colony stimulating factor* (CSF), *tissue factor* dan *plasminogen activator inhibitor* (TPI-1) yang mengakibatkan terjadinya adhesi monosit pada endotel dan migrasi monosit kedalam subendotel. M-CSF juga dapat merangsang deferensiasi monosit menjadi makrofag. Reseptor *scavenger* dari makrofag akan menangkap oksidasi-LDL. Akumulasi oksidasi-LDL dalam makrofag akan menjadi sel busa, yang akan merangsang faktor-faktor pertumbuhan (*platelet-derivat growth factor*/ PDGF), *interleukin-1*, *tumor necrosis factor* λ (TNF λ). IL-1, TNF λ merupakan inisiator secara tidak langsung pada proliferasi sel otot polos untuk bermigrasi dan berproliferasi dalam intima. Sel busa akibat efek sitotoksis oksidasi-LDL akan membentuk lipid ekstra

seluler. Timbunan lipid ekstraseluler ini merupakan kompleks agregat kolesterol ester, kolesterol, trigliserida dan fosfolipid. Sel otot polos, jaringan ikat dan lipid akan membentuk plak aterosklerosis. Selanjutnya akan terjadi ruptur plak aterosklerotik pada area dengan timbunan makrofag yang tinggi. Ruptur plak dipermudah oleh pelepasan enzim proteolitik (*metaloprotease*) oleh makrofag, trombus yang terbentuk selanjutnya sangat berperan dalam progresi plak^(38,39)



Gambar 5. Mekanisme Aterosklerosis

Dikutip dari : Andi W. 1995.⁽³⁸⁾

2.4. Pemeriksaan LDL kolesterol

Hasil pemeriksaan yang baik sangat tergantung pada semua tahap pemeriksaan. Tahap praanalitik sangat penting karena umumnya kebanyakan kesalahan terjadi pada tahap ini. Setelah makan, trigliserida akan meningkat dan mencapai puncaknya setelah 4-6 jam, dan dalam keadaan normal akan kembali ke kadar semula setelah 12 jam. Kerja fisik berat 12 jam sebelum pengambilan darah akan menyebabkan peningkatan kadar kolesterol.⁽⁴⁰⁾ Rokok akan meningkatkan kadar LDL kolesterol dan trigliserid. Obat-obatan tertentu seperti obat hipertensi dan kontrasepsi hormonal dapat mempengaruhi kadar lipid.⁽³⁹⁾

Posisi badan berbaring dan berdiri akan mempengaruhi volume plasma sehingga juga mempengaruhi kadar lemak darah. Setelah berbaring selama 30 menit lalu berdiri 30 menit akan menaikkan kadar lipid sekitar 10%, dan dari berdiri kemudian duduk akan menurunkan kadar lipid sekitar 6%. Bendungan vena selama 5 menit dapat menaikkan kadar lemak darah sekitar 10 – 15% karena pemindahan air dari vena ke jaringan interstisial.^(41,42)

Untuk pemeriksaan lipid, para ahli yang tergabung pada Lipid standardization panel dan lipid working group telah membuat suatu rekomendasi prosedur persiapan dan sampling sebagai berikut : pasien puasa 12 - 16 jam sebelum sampling. Duduk tenang selama 5 menit dan pengambilan dengan bendungan ringan dan singkat sebaiknya kurang dari 1 menit. Tidak mengkonsumsi alkohol 3-4 hari sebelumnya. Tidak mengalami penurunan berat badan yang mencolok.^(40,42)

Metoda pemeriksaan LDL-kolesterol, dapat dibagi menjadi dua golongan besar, yaitu metode indirek dan direk.

1. Metoda Indirek

a. Metoda ultrasentrifugasi

Metoda ini dapat memisahkan lipoprotein. Pada densitas plasma 1,006 g/ml kilomikron dan VLDL akan terapung sedangkan LDL dan HDL akan mengendap. Pada densitas 1,063 g/ml LDL dan VLDL akan mengapung. Pada densitas 1,210 g/ml HDL akan mengapung. Protein plasma yang lain akan mengapung pada densitas di atas 1,3 g/ml. Jadi lipoprotein dapat dipisahkan dari protein plasma yang lain dan dari masing-masing lipoprotein dengan ultrasentrifugasi pada densitas tertentu.⁽⁴¹⁾

b. Metoda elektroforesis

Elektroforesis merupakan salah satu metoda untuk memisahkan dan mengukur lipoprotein. Bahan yang digunakan adalah gel agarosa karena sensitif dan dapat memisahkan lipoprotein. Kilomikron jika ada tetap di daerah asal. Lipoprotein yang berpindah berturut-turut HDL > VLDL > LDL. Lipoprotein secara elektroforesis dinamakan sesuai dengan mobilitasnya. HDL (α lipoprotein) bergerak pada daerah α globulin, LDL (β lipoprotein) migrasi pada daerah β globulin dan VLDL (pre- β globulin) pada pre- β globulin.⁽⁴³⁾

c. Metoda presipitasi polianion

Lipoprotein dipresipitasi dengan polianion seperti heparin sulfat dan dextran sulfat dengan adanya kation divalen. Presipitasi dipengaruhi oleh konsentrasi reagen, pH, kekuatan ion, adanya protein serum lain,

antikoagulan, jumlah lipid dan protein yang ada dalam lipoprotein, kondisi serta lamanya penyimpanan sampel. Masing-masing lipoprotein dapat dipisahkan dengan metoda ini.^(43,44)

d. Metoda kombinasi (ultra sentrifugasi-presipitasi polianion)

Metoda ini menggunakan spesimen EDTA plasma yang diputar pada ultrasentrifus dengan kecepatan 105.000 G selama 18 jam pada 10°C. pada kondisi ini, VLDL dan kilomikron akan terakumulasi sebagai lapisan yang melayang dengan $d < 1,006 \text{ g/mL}$ infranatan berisi LDL dan HDL.⁽⁷⁾ Lapisan yang melayang dipisahkan dan aliquot diputar kembali. Kadar kolesterol diukur, sedang HDL diukur tersendiri dari aliquot plasma. VLDL dan LDL kolesterol dihitung dengan formula :

$$[\text{VLDL-kol}] = [\text{total kolesterol}] - [d > 1,006 \text{ g/ml}]$$

$$[\text{LDL-kol}] = [d > 1,006 \text{ g/ml}] - [\text{HDL-kolesterol}]$$

Kelemahan metoda ini adalah membutuhkan peralatan yang mahal dan memerlukan keterampilan khusus sehingga sukar dilakukan oleh kebanyakan laboratorium klinik.

e. Formula Friedewald

Metoda indirek ini banyak digunakan, dimana kolesterol, trigliserida dan HDL-kolesterol diukur, kemudian LDL-kolesterol dihitung dengan menggunakan rumus Friedewald^(45,46,47) :

$$\text{LDL-kolesterol} = \text{kolesterol total} - \left(\text{HDL kolesterol} + \frac{\text{trigliserida}}{5} \right)$$

Pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida dianjurkan dengan metoda enzimatik. Penetapan kadar HDL selain dengan cara

presipitasi dan enzimatis, saat ini dapat dikerjakan dengan cara langsung (*direct homogenous enzymatic method*).⁽⁴⁰⁾

Trigliserida/5 untuk memperkirakan kadar VLDL. Hal ini berawal ketika Friedewald (1972) telah mengamati dari sumber-sumber yang sudah dipublikasikan bahwa rasio masa trigliserida terhadap kolesterol dalam VLDL relatif konstan antara 5 : 1 pada subyek normal dan pada pasien dengan hiperlipoproteinemia kecuali tipe III (tipe yang jarang ditemukan).⁽¹⁴⁾

Karena berupa suatu perhitungan, ketepatannya tergantung pada pemeriksaan parameter yang lain. Pasien harus puasa karena makanan akan mempengaruhi kadar trigliserida. Bila pasien tidak puasa nilai LDL kolesterol akan *underestimated*. LDL kolesterol dapat diperkirakan lebih tinggi pada pasien dengan tipe hiperlipidemia tertentu dan lebih rendah pada pasien dengan kilomikronemia atau VLDL yang tinggi.⁽¹²⁾ Formula ini tidak dapat digunakan pada kadar trigliserida > 400 mg/dl.^(2,12,48)

Dengan formula ini makin tinggi kadar trigliserida makin besar *overestimated* kolesterol VLDL dan makin besar *underestimated* LDL kolesterol. Pada pasien dengan hiperlipoproteinemia tipe III, karena mempunyai komposisi VLDL yang abnormal akan menyebabkan VLDL-nya *underestimated* dan LDL kolesterol menjadi *overestimated*.⁽¹⁴⁾

2. Metoda Direk

Metoda ini sedang berkembang dan mulai banyak digunakan. Terdapat beberapa teknik pemeriksaan yaitu : metoda imunokimia, metoda

presipitasi LDL secara langsung dan metoda homogenous LDL-kolesterol.⁽¹⁰⁾

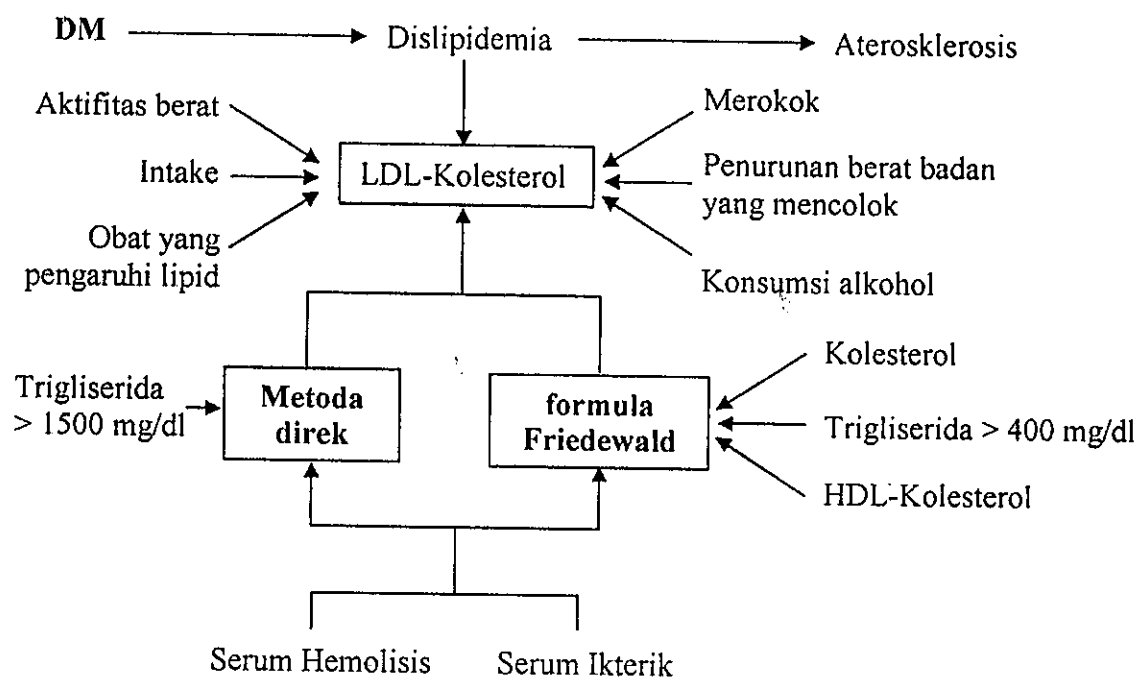
Metoda imunokimia menggunakan poliklonal antibodi untuk mempresipitasi VLDL, IDL dan HDL, sedangkan LDL-kolesterol diukur dalam supernatan dengan metoda enzimatik.

Metoda presipitasi langsung dengan cara mempresipitasikan LDL-kolesterol dengan polyvinil sulfat atau heparin pada pH rendah. Kadar LDL-kolesterol dihitung sebagai selisih dari total kolesterol dan kadar yang terdapat dalam supernatan.

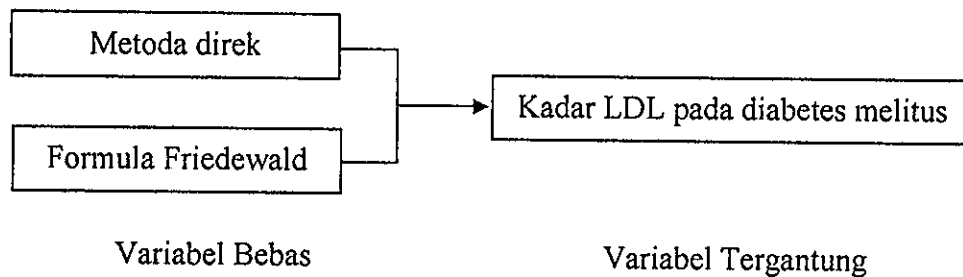
Metoda homogenous LDL kolesterol menggunakan reaksi enzimatik, dimana pada reaksi awal LDL kolesterol diisolasi dengan *protecting agent*, kemudian ditambahkan enzim reaktan yang hanya bereaksi dengan LDL-kolesterol yang telah terisolasi.

Keuntungan metode direk adalah dapat langsung mengukur LDL-kolesterol dan dapat digunakan untuk memperkirakan kadar *small dense LDL* dengan menggunakan rasio LDL kolesterol / Apo B.⁽¹⁴⁾

2.5. Kerangka Teori



2.6. Kerangka Konsep



2.7. Variabel dan Definisi Operasional

Metoda direk : pemeriksaan LDL-kolesterol dengan metoda homogenous dengan alat *autoanalyzer*.

Formula Friedewald : pemeriksaan LDL-kolesterol dengan perhitungan kolesterol total dikurangi HDL-kolesterol dikurang trigliserida dibagi lima.

Kadar LDL-kolesterol : kuantitas LDL-kolesterol dalam mg/dl yang didapat dengan menggunakan metoda direk dan formula Friedewald.

Penderita diabetes melitus : penderita yang didiagnosis diabetes melitus oleh klinisi, dan yang memenuhi kriteria inklusi.

2.8. Pernyataan Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar LDL-kolesterol metoda direk dengan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus.

BAB III

METODA PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Rancangan yang digunakan dalam penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan pendekatan belah lintang.

3.2. Ruang Lingkup Penelitian

3.2.1. Lingkup bidang ilmu

Ruang lingkup bidang ilmu yang diteliti ialah bidang Ilmu Patologi Klinik dengan titik berat pada cabang kimia klinik.

3.2.2. Lingkup wilayah

Ruang lingkup wilayah penelitian di RS Dr Kariadi Semarang, Jawa Tengah.

3.2.3. Lingkup waktu

Lingkup waktu penelitian dikerjakan pada bulan Desember 2002 sampai dengan Juni 2003.

3.3. Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah penderita diabetes melitus yang melakukan kontrol pemeriksaan profil lipid yaitu kolesterol, trigliserida, HDL dan LDL kolesterol di Laboratorium RS Dr Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi serta bersedia berpartisipasi dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Sampel diambil secara acak.

3.4. Kriteria Inklusi

1. Penderita diabetes melitus berdasarkan diagnosis klinisi yang tidak menggunakan terapi insulin
2. Usia 40 – 65 tahun
3. Puasa 12 jam – 16 jam
4. Tidak merokok
5. Tidak mengonsumsi alkohol
6. Tidak mengonsumsi obat yang mempengaruhi kadar lipid (obat penurun kadar lipid, hipertensi dan kontrasepsi hormonal)
7. Dalam 12 jam terakhir tidak melakukan aktifitas berat.
8. Tidak ada penurunan berat badan yang mencolok.
9. Serum tidak hemolisis
10. Serum tidak ikterik
11. Serum tidak lipemik
12. Kadar trigliserida kurang dari 400 mg/dl

3.5. Besar Sampel

Besar sampel ditentukan dengan rumus⁽⁴⁹⁾ :

$$n = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{Xa - Xo} S \right]^2$$

Dimana ditetapkan nilai :

$$Z\alpha = 1,96 \text{ (tingkat kemaknaan } \alpha = 0,05)$$

$$Z\beta = 1,282 \text{ (power penelitian } \beta = 90 \%)$$

$S = 49,64$ (simpang baku ditetapkan peneliti)

$X_a - X_o = 20,85$ (perbedaan klinis ditetapkan peneliti)

Perhitungan yang diperoleh : $n = \left[\frac{(1,96 + 1,282) \times 49,64}{20,85} \right]^2$

$$n = 59,56 \approx 60$$

Dengan memperhitungkan kriteria eksklusi maka besar sampel ditetapkan 70

3.6. Bahan dan Alat

3.6.1. Bahan

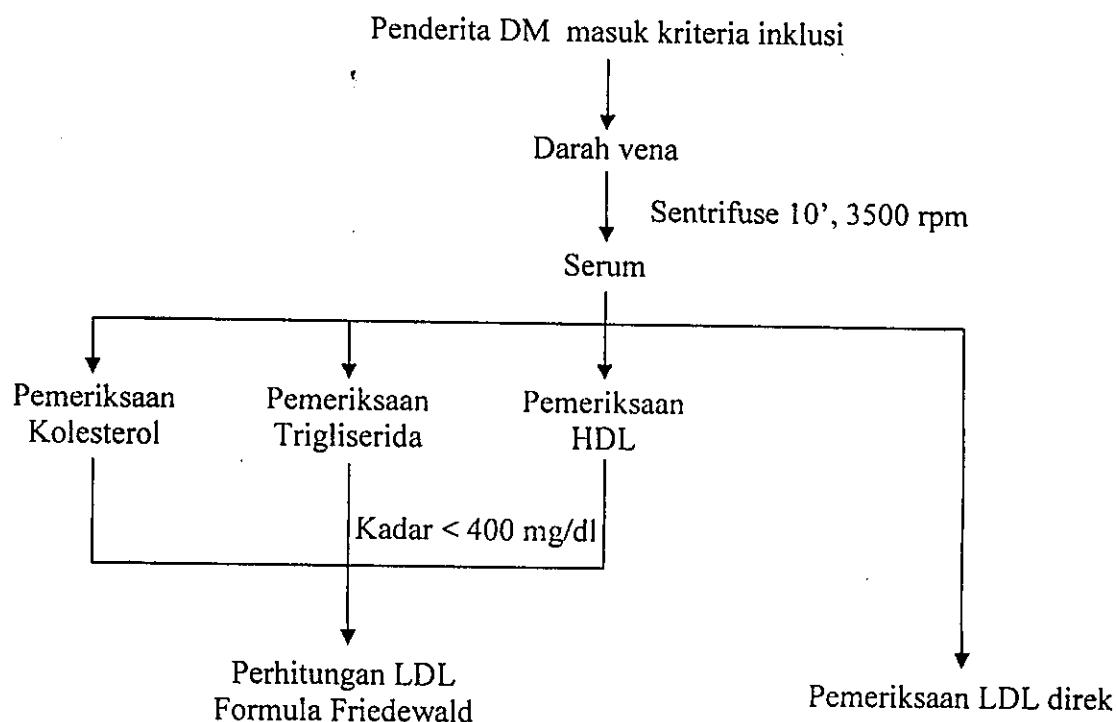
Bahan berupa darah vena diambil dalam posisi duduk. Darah diambil dari pembuluh darah vena mediana kubiti penderita dengan jarum suntik sebanyak 5 cc yang kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi.

Darah vena kemudian disentrifus selama 10 menit dengan kecepatan 3500 rpm. Serum yang terbentuk merupakan bahan untuk diperiksa.

3.6.2. Alat

- Alat untuk pengambilan darah vena penderita.
 - Sduit 5 cc.
 - Kapas, alkohol dan pembendung yang dapat digunakan dan mudah dilepas.
 - Tabung.
- Alat sentrifus
- Autoanalyzer.

3.7. Strategi Penelitian



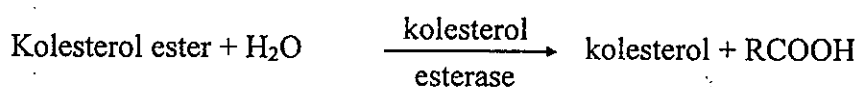
3.8. Metoda dan Cara Kerja Pemeriksaan

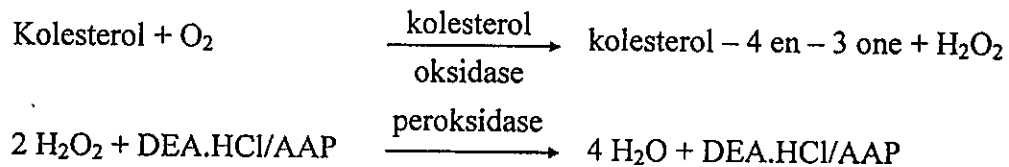
3.8.1. Kolesterol

Metoda yang digunakan adalah CHOD-PAP dengan alat spektrofotometer.

Prinsip pemeriksaan : ⁽⁵⁰⁾

Kolesterol dan ester-esternya dibebaskan dari lipoprotein melalui proses hidrolisa oleh kolesterol esterase. Kolesterol yang terbentuk dioksidasi oleh kolesterol oksidase menghasilkan H_2O_2 . Selanjutnya H_2O_2 bereaksi dengan DEA.HCl/AAP yang dikatalis oleh peroksidase menghasilkan $4 H_2O +$ DEA.HCl/AAP oksid.





DEA-HCl/AAP oksid menunjukkan kadar kolesterol total.

Pemeriksaan ini dipengaruhi oleh kadar bilirubin 50 mg/dl, hemoglobin 500 mg/dl dan trigliserida 600 mg/dl.

Diukur pada panjang gelombang 540 nm dengan metoda *endpoint*.

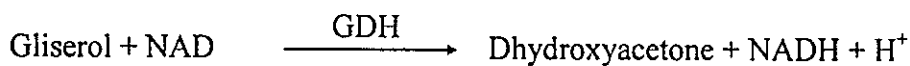
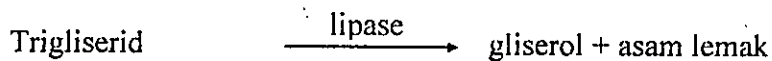
3.8.2. Trigliserid

Metoda yang digunakan adalah GPO – PAP dengan alat spektrofotometer.

Prinsip pemeriksaan : ⁽⁵¹⁾

Trigliserida dengan enzim lipase membentuk gliserol dan asam lemak.

Gliserol yang terbentuk dan NAD dengan bantuan enzim gliserol dehidrogenase menjadi dihidroksiaseton + NADH + H⁺.



NADH sesuai dengan jumlah trigliserida.

Pemeriksaan ini dipengaruhi oleh bilirubin 20 mg/dl, hemoglobin 500 mg/dl, dan trigliserid 600 mg/dl.

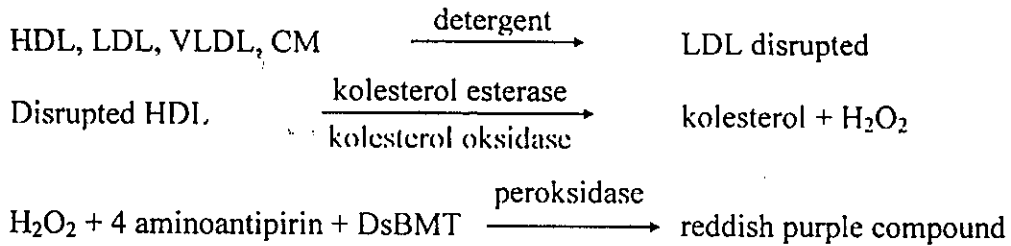
Diukur pada panjang gelombang 340 nm.

3.8.3. HDL-kolesterol

Metoda homogenous dengan alat Spektrofotometer.

Prinsip pemeriksaan : ⁽⁵²⁾

Hanya HDL-kolesterol yang dilarutkan oleh deterjen ini. Lipoprotein yang lain seperti LDL, VLDL dan kilomikron tidak.



Pemeriksaan ini dipengaruhi oleh bilirubin 50 mg/dl, hemoglobin 500 mg/dl.

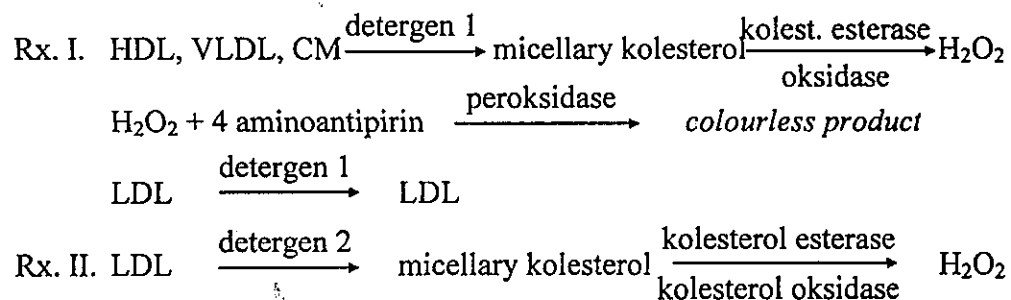
Kadar HDL-kolesterol diukur pada panjang gelombang 600 nm.

3.8.4. LDL-kolesterol

Metoda homogenous dengan alat Spektrofotometer

Prinsip pemeriksaan : ⁽⁵³⁾

Reaksi pertama, kolesterol dipisahkan dari VLDL, kilomikron dan HDL dengan deterjen 1. Dengan bantuan kolesterol esterase dan kolesterol oksidase terbentuk H_2O_2 . H_2O_2 dengan aminoantipirin dengan bantuan peroksidase membentuk produk tidak berwarna. Pada reaksi pertama, LDL tetap. Pada reaksi kedua dengan pemberian deterjen 2, kolesterol terlepas dari LDL. Dengan kolesterol esterase dan kolesterol oksidase membentuk H_2O_2 yang kemudian dengan aminoantipirin dan DSBmT dengan bantuan ensim peroksidase memberikan hasil yang berwarna.





Warna yang dihasilkan adalah biru. Intensitas warna menunjukkan kadar LDL-kolesterol. Pemeriksaan ini dipengaruhi oleh bilirubin 20 mg/dl hemoglobin 500 mg/dl dan trigliserid 1500 mg/dl.

Diukur dengan panjang gelombang 550 nm.

3.8.5. Metoda Perhitungan Friedewald

Rumus Friedewald :

$$\text{LDL-kolesterol} = \text{kolesterol total} - \left(\text{HDL kolesterol} + \frac{\text{trigliserida}}{5} \right)$$

Rumus ini tidak berlaku untuk kadar trigliserid diatas 400 mg/dl. Penderita disyaratkan puasa karena pemeriksaan trigliserid sangat dipengaruhi oleh asupan makanan.

3.9. Analisis Data

Data primer yang didapat ditabulasi dan dimasukkan sebagai data ke dalam komputer. Kemudian dicari rerata dan simpang baku. Dilakukan uji normalitas data dengan Kolmogorov – Smirnov Test dan dilanjutkan dengan uji beda Paired t-test menggunakan perangkat lunak SPSS PC versi 10.0.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengambilan sampel dilakukan pada bulan Mei 2003 didapatkan jumlah subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 229. Sampel kemudian diambil secara acak sebanyak 70, sesuai dengan jumlah sampel yang ditetapkan oleh peneliti.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan trigliserida dan kolesterol pada penderita diabetes melitus.

| | Trigliserida | Kolesterol | Kolesterol dan trigliserida |
|-------------|---------------|-------------|-----------------------------|
| < 200 mg/dl | 39 (55,71%) | 21 (30 %) | 19 (27,14 %) |
| ≥ 200 mg/dl | 31 (44,29%) | 49 (70 %) | 28 (40 %) |

Pada penelitian ini, didapatkan subyek penelitian dengan trigliserida < 200 mg/dl sebanyak 39 (55,71 %), kolesterol < 200 mg/dl sebanyak 21 (30 %), kolesterol dan trigliserida < 200 mg/dl sebanyak 19 (27,14 %), hipertrigliseridemia (kadar trigliserida ≥ 200 mg/dl) sebanyak 31 (44,29%), hiperkolesterolemia (kadar kolesterol ≥ 200 mg/dl) sebanyak 49 (70 %), hipertrigliseridemia dan hiperkolesterolemia sebanyak 28 (40 %). Hal ini menunjukkan bahwa penderita diabetes melitus pada penelitian ini terdapat dislipidemia.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan LDL kolesterol metoda direk dan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus dengan kadar trigliserida dibawah 400 mg/dl.

| | LDL formula Friedewald | LDL metoda direk |
|------|------------------------|------------------|
| N | 70 | 70 |
| Mean | 133,06* | 137,30* |
| SD | 32,12* | 26,78* |

* : Dalam mg/dl

Dari 70 subyek yang diteliti didapatkan rerata kadar LDL kolesterol metoda direk 137,30 dengan simpangan baku 26,78 dan formula Friedewald didapatkan rerata 133,06 dengan simpangan baku 32,12.

Setelah dilakukan analisis dengan uji beda Paired t-test didapatkan $t = 2,480$ dan $p = 0,016$. Karena $p < 0,05$ maka dapat disimpulkan ada perbedaan kadar LDL kolesterol yang bermakna antara metoda direk dengan formula Friedewald.

Tabel 5. Hasil pemeriksaan LDL kolesterol metoda direk dan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus dengan kadar trigliserida 200-400 mg/dl.

| | LDL formula Friedewald | LDL metoda direk |
|------|------------------------|------------------|
| N | 31 | 31 |
| Mean | 139,28* | 145,52* |
| SD | 36,18* | 26,27* |

* : Dalam mg/dl

Didapatkan 31 subyek penelitian dengan kadar trigliserida 200-400 mg/dl. Rerata kadar LDL kolesterol metoda direk 145,52 mg/dl dengan simpangan baku 26,27 mg/dl dan dengan formula Friedewald didapatkan rerata 139,28 mg/dl dengan simpangan baku 36,18 mg/dl.

Setelah dilakukan analisis dengan uji beda Paired t-test didapatkan $t = 2,220$ dan $p = 0,034$. Karena $p < 0,05$ maka dapat disimpulkan ada perbedaan kadar LDL kolesterol yang bermakna antara metoda direk dengan formula Friedewald.

Tabel 6. Hasil pemeriksaan LDL kolesterol metoda direk dan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus dengan kadar trigliserida di bawah 200 mg/dl.

| | LDL formula Friedewald | LDL metoda direk |
|------|------------------------|------------------|
| N | 39 | 39 |
| Mean | 128,11* | 130,77* |
| SD | 27,98* | 25,66* |

* : Dalam mg/dl

Didapatkan 39 subyek dengan kadar trigliserida dibawah 200 mg/dl. Rerata kadar LDL kolesterol metoda direk 130,77 mg/dl dengan simpangan baku 25,66 mg/dl dan dengan formula Friedewald didapatkan rerata 128,11 mg/dl dengan simpangan baku 27,98 mg/dl.

Setelah dilakukan analisis dengan uji beda Paired t-test didapatkan $t = 1,261$ dan $p = 0,215$. Karena $p > 0,05$ maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan kadar LDL kolesterol yang bermakna antara metoda direk dengan formula Friedewald.

Perbedaan kadar LDL kolesterol antara metoda direk dengan formula Friedewald disebabkan pada formula Friedewald, LDL kolesterol merupakan hasil pengurangan kolesterol total dengan HDL kolesterol dan trigliserida dibagi lima. Kolesterol total dan HDL kolesterol diperiksa secara langsung sedangkan trigliserida dibagi lima merupakan perkiraan kolesterol VLDL dengan asumsi rasio massa trigliserida terhadap kolesterol dalam VLDL relatif konstan 5 : 1. Kadar LDL kolesterol dipengaruhi oleh kesalahan pada ketiga pengukuran ini. Adanya

pemeriksaan kolesterol total dan HDL kolesterol yang baik dapat mengurangi kesalahan. Perkiraan VLDL yang didapat dari trigliserida dibagi lima menyumbangkan kesalahan perhitungan LDL kolesterol, mengingat rasio itu tidak konstan. Selain keadaan di atas, kadar lipid yang lain juga tidak diperhitungkan.

Pada kadar trigliserida < 200 mg/dl tidak didapatkan perbedaan pada kedua metoda. Hal ini bisa terjadi karena pada kadar trigliserida < 200 mg/dl, komposisi trigliserida dan kolesterol dalam VLDL berkisar 5 : 1. Adanya pemeriksaan kolesterol total dan HDL secara langsung dan perkiraan VLDL yang sesuai menyebabkan kadar LDL kolesterol kedua metoda tidak berbeda bermakna.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar trigliserida > 200 mg/dl menyumbangkan perbedaan yang cukup besar. Hal ini sesuai dengan teori yang mengatakan keadaan hipertrigliseridemia dengan menggunakan formula Friedewald akan menyebabkan *overestimated* VLDL dan *underestimated* kadar LDL kolesterol.¹⁴

LDL kolesterol penting dalam penatalaksanaan diabetes melitus dalam usaha mencegah komplikasi aterosklerosis, sehingga diperlukan pemeriksaan yang akurat. Metoda direk yang dapat mengukur kadar LDL kolesterol secara langsung lebih baik digunakan bila dibandingkan dengan formula Friedewald yang berupa suatu perhitungan dari parameter lipid yang lain yaitu kolesterol, trigliserida dan HDL kolesterol.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 KESIMPULAN

Kadar LDL kolesterol metoda direk lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan formula Friedewald pada penderita diabetes mellitus.

5.2 SARAN

- 5.2.1. Pemeriksaan LDL kolesterol sebaiknya menggunakan metoda direk, yang dapat langsung mengukur kadar LDL kolesterol.
- 5.2.2. Keadaan dislipidemia sering terjadi pada penderita diabetes melitus, sehingga sebaiknya kadar LDL kolesterol diukur dengan metoda direk.

BAB VI

RINGKASAN

Beberapa penelitian melaporkan bahwa dislipidemia sering terjadi pada penderita diabetes melitus. Lipid terutama LDL kolesterol penting dalam penatalaksanaan untuk mencegah terjadinya aterosklerosis.

Metoda pemeriksaan yang banyak digunakan selama ini adalah formula Friedewald, yang didapatkan dengan perhitungan kolesterol total dikurangi HDL kolesterol dan trigliserida/5. Kekurangan dari metoda ini adalah hasil dipengaruhi pemeriksaan ketiga parameter tersebut, kadar trigliserida lebih dari 400 mg/dl tidak dapat diukur, dipengaruhi kadar lipid yang lain dan bila rasio kadar trigliserida dan kolesterol dalam VLDL tidak 5 : 1, hasil pemeriksaan menjadi tidak akurat.

Metoda direk belum lama ini muncul mempunyai keuntungan dapat mengukur kadar LDL kolesterol secara langsung, tidak dipengaruhi oleh parameter lipid yang lain dan dapat digunakan untuk kadar trigliserida lebih dari 400 mg/dl.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya perbedaan kadar LDL kolesterol metoda direk dengan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus. Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah dapat memberikan informasi bagi penanggung jawab laboratorium untuk mempertimbangkan metoda pemeriksaan LDL kolesterol yang akan dipakai, bagi klinisi mendapatkan informasi pemeriksaan LDL kolesterol yang akan membantu dalam penatalaksanaan diabetes melitus.

Tempat penelitian di RS Dr Kariadi. Waktu penelitian Desember 2002 -- Juni 2003. Subyek penelitian adalah penderita diabetes melitus yang memeriksakan profil

lipid di RS Dr Kariadi yang memenuhi kriteria inklusi : penderita diabetes melitus yang tidak mendapat terapi insulin, usia 40 – 65 tahun, puasa 12 -16 jam, tidak merokok, tidak mengkonsumsi alkohol dan obat-obatan yang mempengaruhi lipid, tidak mengalami penurunan berat badan yang mencolok dan tidak melakukan aktifitas berat dalam 12 jam terakhir serta bersedia berpartisipasi dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Serum penderita tidak ikterik, tidak hemolisis, tidak lipemik dan kadar trigliserida kurang dari 400 mg/dl.

Pengambilan sampel dilakukan pada bulan Mei 2003 dan didapatkan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 229. Sampel kemudian diambil secara acak sebanyak 70, sesuai dengan jumlah sampel yang ditetapkan..

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar LDL kolesterol antara metoda direk dengan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus pada kadar trigliserida di bawah 400 mg/dl dan diatas 200 mg/dl, dan tidak berbeda bermakna pada kadar trigliserida kurang dari 200 mg/dl. Hasil ini menunjukkan kadar trigliserida di atas 200 mg/dl menyumbangkan perbedaan yang cukup besar.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah kadar LDL kolesterol metoda direk lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan formula Friedewald pada penderita diabetes melitus dengan nilai $p = 0,016$

DAFTAR PUSTAKA

1. Asdie AH. **Efektivitas statin pada pasien diabetes dengan dislipidemia.** Dalam : Naskah lengkap PIT 2000 IPD FK UGM. Penerbit Medika FK UGM bekerja sama dengan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Bagian IPD FK UGM. Yogyakarta, 2000.
2. Suhartono T. **Pengelolaan dislipidemia diabetik.** Dalam : Konas V Persadia dan Temu Ilmiah Perkeni, Semarang, Oktober 2002.
3. Segawa I. **Principle of medical management of ischemic heart disease in diabetic patients.** In : Asian Medical Journal. Vol. 44. no. 2. Japan Medical Ass. 2001 : 76 – 82.
4. Waspadji S. **Patofisiologi K-ATP sensitive channel dan implikasi klinis.** Dalam : The new consideration for diabetes type 2 management. Jakarta. Mei 2003.
5. Austin MA, Mykkanen L, Kuusisto J, Edward KL, Nelson C. **Prospective study of small LDLs as a risk factor for non insulin dependent diabetes mellitus in elderly men and women.** In : Circulation, 1995 : 92 : 1770 – 8.
6. Irawan B. **Effect of LDL lowering on Atherosclerotic Plaque.** Dalam : Naskah lengkap PIT 2000 IPD FK UGM. Penerbit Medika FK UGM Bekerjasama dengan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan bagian IPD FK UGM. Yogyakarta. 2000.
7. Gotto AM, Pownall HJ. **Manual of lipide disorders.** 2nd ed. Williams & Wilkins Co. Philadelphia. 1999 : 67 – 97.

8. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. **The Metabolic syndrome, LDL particle size and atherosclerosis.** *Arterioscler tromb vasc boil.* 2000; 20 : 2140 – 7.
9. Widijanti A, Ratulangi BT. **Pemeriksaan laboratorium penderita diabetes melitus.** Dalam : *Medika*, No. 3 Tahun XXIX, Maret 2003 : 166 – 9.
10. Sun P, Dwyer KM, Merz NB, Sun W, Johnson CA, Shircone AM. **Blood pressure LDL cholesterol and intima media thickness, a test of the response to injury hypothesis of atherosclerosis.** In : *Arteriscler Tromb Vasc Biol.* 2000 : 20 : 2005 – 10.
11. Widijanti A, Koeswardani R, Hartojo. **Perbedaan kadar LDL kolesterol yang diperiksa dengan metode direk (homogenous LDL-C) dan metoda indirek (formula Friedewald).** Dalam : *Medika* no. 7 th. XXVIII, Juli 2002.
12. Susanna I, Mariana S (2001). **Perbandingan kadar kolesterol LDL antara cara langsung dengan metoda imunopresipitasi dan cara perhitungan menggunakan rumus friedeweld.** Dalam : *Konas IV PDS Patklin.* Bandung, Oktober 2001.
13. Estiani W, Tjahjati DM, Imam BW. **Perbedaan hasil pengukuran kadar LDL kolesterol metode perhitungan Friedeweld dengan metode direk.** Dalam : *Konas IV PDS Patklin.* Bandung, Oktober 2001.
14. Kaniawati M. **Pemeriksaan LDL kolesterol direk.** Dalam : *Informasi Laboratorium Prodia* no. 05/ 2000.
15. Fei H, Maeda S, Kirii H, Fujigaki S, Mackawa N, Fujii H. **Evaluation of two different homogenous assays for LDL cholesterol in lipoprotein-x-positif serum.** *Clinical chemistry.* 46 ; 9. USA. 2000 : 1351-6.

16. Widmann FK. **Tinjauan klinis atas hasil pemeriksaan laboratorium.** Edisi 9. EGC. 1995 : 261 – 6.
17. Kane JP, Malloy MJ. **Disorders of lipoprotein metabolism.** In : Basic and clinical endocrinology. 4th ed. Appleton and Lange. USA. 1994 : 649 – 55.
18. Stein EA, Myers GL. **Lipids apolipoprotein and lipoprotein.** In : Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. 4th ed. WB Saunders Co. Texan. 1996 : 375 – 401.
19. Wardoyo AB. **Hiperlipidemia sebagai faktor risiko penyakit jantung iskemik.** Dalam : Buletin Pharos no. 4. Jakarta. 1995 : 6 – 12.
20. Ariantini R, Suryaatmadja M. **Beberapa aspek LDL padat kecil (small dense LDL) sebagai faktor aterogenik.** Indonesian Journal of Clinical Pathology. Vol. 7. Number 1. 2000 : 10 – 7.
21. Suhadi BFX. **Dislipidemia klasifikasi dan diagnosis.** Dalam : Simposium Nasional Diabetes dan Lipid. Surabaya, 27 – 28 Agustus 1994 : 223 – 39.
22. Brown MS, Goldstein. **The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism.** In : Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. New York. 1994 : 2040 – 61.
23. Boehringer Mannheim. **Lipoproteins.** In : Principles of laboratory medicine. Boehringer Mannheim Laboratory Systems. 1996 : 3 – 27.
24. Wijaya A. **Lipid, lipoprotein and their metabolism.** Dalam : Makalah lengkap kursus dasar lipid. Laboratorium Biomedik. PB Perkemi bekerja sama Perkemi cabang Malang. FK UNIBRAW. Malang. April 2002.

25. Walmsley RN, Watkinson LR, Cain HJ. **Cases in chemical pathology a diagnostic approach**. 4th ed. World Scientific. Australia. 1999 : 182 – 7.
26. Hopkins PN, Wu Lily Y, Williams RR. **Dislipidemia**. In : Noe DM, Rock RC. **Laboratory Medicine the Selection and Interpretation of Clinical Laboratory Studies**. USA. William & Wilkins. 1994 : 476 – 511.
27. Andi W. **Small dense LDL and atherogenic lipoprotein phenotype**. Forum diagnosticum. Prodia. Diagnostic Educational Service 1 : 1999.
28. Suyono S. **Dyslipidemia in diabetes melitus**. Dalam : Naskah lengkap Yogyakarta diabetes up date 2001 “New look on old disease”. Yogyakarta. Juli 2001.
29. Sofro ASM. **Aspek biokimia dislipidemia**. Dalam : Naskah lengkap Konas V Persadian dan Pertemuan Ilmiah Perkeni. Badan Penerbit UNDIP. Semarang. Oktober 2002.
30. Perkeni. **Konsensus pengelolaan diabetes melitus tipe II di Indonesia 2002**. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Semarang. Oktober 2002.
31. Foster DW. **Diabetes melitus**. In : Harison’s principles of internal medicine. 14th ed. Mc Graw Hill. Co : USA. 1998 : 2060 – 80.
32. DALI Study Group. **The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia**. Available from <http://care.diabeticjournals.org/cgi/content/full/24/8/1335.19/05/03>.
33. Guyton AC. **Fisiologi dan mekanisme penyakit**. Edisi 3. Alih Bahasa : Petrus A. EGC. Jakarta. 1995 : 699 – 709.

34. Djokomoeljanto R. **Mengelola diabetes dalam rangka mencegah komplikasi kardiovaskuler.** Pada Simposium Diabetes. Semarang. 2 Mei 2000.
35. Foster DW, Wilson JD. **Textbook of endocrinology.** 8th edition. WB Saunders Company. USA. 1992.
36. Medina JL. **The role of modified lipoprotein in the development of arterial disease in diabetes.** In: Dialogue diabetes literature. Review service. Fourth Quarter. 1994 : 11 – 15.
37. Yamada N. **Control of triglyceride.** In : Asian Med Journal. Vol. 44. no. 1. Japan Med Ass. Japan. 2001 : 42 – 47.
38. Andi W. **Parameter risiko penyakit vaskuler aterosklerotik koroner dan serebral.** Forum diagnosticum Prodia 3 : 1995
39. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. **Antioxidants and atherosclerotic heart disease** In: The New England Journal of Medicine Vol 337. no 6. 1997 : 408-16
40. Suryaatmadja M. **Pemeriksaan pola lipid dan penafsirannya.** Dalam : Pendidikan berkesinambungan patologi klinik 2002. Bag. PK FKUI. Jakarta. 2002 : 54 – 66.
41. Young DS, Bernes EW. **Specimen collection and processing : Source of biological variation.** In : Tietz fundamentals of clinical chemistry. WB. Saunders Co. Philadelphia. 1996 : 33 – 51.
42. Speicher CE, Smith JW. **Choosing effective laboratory tests.** WB Saunders Co. Philadelphia. 1994 : 155 – 82.
43. Henry JB. **Clinical diagnosis and management of laboratory methods.** 19th ed. WB Saunders Co. Philadelphia. 1996 : 208 – 22.

44. Rifai N, Iannotti E, D. Anglis K, Law T. **Analytical and clinical performance of a homogeneous enzymatic LDL cholesterol assay compared with ultracentrifugation – dextran sulfate. Mg^{2+} method.** In : Clinical chemistry. Boston, 1998 : 1242 – 50.
45. Cholestech L.D.X. **Standardization of lipid tests.** In : Technical Bulletin No. 106. June, 1998.
46. Cohen JD. **Direct measurement of LDL cholesterol clinical implication of on improved method for the diagnosis and treatment of hypercholesterolemia special report.** Sigma Diagnostic. 1994.
47. Wallach J. **Interpretation of diagnostic tests.** A synopsis of laboratory medicine. 5th edition. USA. 1992.
48. Mc Ghee MF, Jeffree P. **A Guide to laboratory investigations.** 2nd ed. Mc Graw Hill Book Co. Oxford. 1994 : 103 – 13.
49. Sastroasmoro S, Ismail S. **Dasar-dasar metodologi penelitian klinis.** Sagung Seto. Jakarta. 2002.
50. Roche. **Cholesterol.** Roche diagnostics USA 2001.
51. Roche. **Triglycerides.** Roche diagnostics USA 2001.
52. Daiichi pure chemicals Co. Ltd. **Cholesterol N HDL.** Tokyo, Japan.
53. Daiichi pure chemicals Co. Ltd. **Cholesterol LDL.** Tokyo, Japan.